

平成 27 年 3 月 20 日
医 薬 食 品 局
医療機器・再生医療等製品担当参事官室

審議結果報告書

- [類 別] 1. 機械器具 12 理学診療用器具
2. 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般的名称] 1. 自動植込み型除細動器
2. 植込み型除細動器・ペースメーカーリード
- [販 売 名] 1. S-ICD パルスジェネレータ
2. S-ICD リード
- [申 請 者] ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
- [申 請 日] 平成 26 年 5 月 30 日（製造販売承認申請）

【審 議 結 果】

平成 27 年 3 月 20 日の医療機器・体外診断薬部会の審議結果は次のとおりであり、この内容で薬事分科会に報告することとされた。

使用成績評価の対象に指定し、承認することが適当である。生物由来製品及び特定生物由来製品には該当しない。

なお、使用成績の調査期間は 3 年とすることが適当とされ、部会の審議において別添の意見が示された。

別添

オーバーセンシングによる不適切な刺激出力は、患者への負担となることから、日本人における発現率について使用成績評価にてフォローアップすべきである。

審査報告書

平成 27 年 2 月 19 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医療機器にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [類 別] : 1. 機械器具 12 理学診療用器具
2. 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 1. 自動植込み型除細動器
2. 植込み型除細動器・ペースメーカーリード
- [販 売 名] : 1. S-ICD パルスジェネレータ
2. S-ICD リード
- [申 請 者] : ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
- [申請年月日] : 平成 26 年 5 月 30 日
- [審査担当部] : 医療機器審査第一部

審査結果

平成 27 年 2 月 19 日

- [類 別] : 1. 機械器具 12 理学診療用器具
2. 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般の名称] : 1. 自動植込み型除細動器
2. 植込み型除細動器・ペースメーカーリード
- [販 売 名] : 1. S-ICD パルスジェネレータ
2. S-ICD リード
- [申 請 者] : ポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
- [申請年月日] : 平成 26 年 5 月 30 日

審査結果

本品は、中腋窩線上に植込まれる S-ICD パルスジェネレータ（以下「本品 1」という。）及び前胸部皮下に植込まれる S-ICD リード（以下「本品 2」という。）から構成される、皮下植込み型の除細動器である。本品は、本品 2 の 2 個のセンシング電極（遠位センシング電極及び近位センシング電極）及び本品 1 の缶を用いて皮下心電図をセンシングし、検出された頻拍に対し本品 1 の缶及び本品 2 のコイル電極を用いて除細動を行う。なお、本品は、既存の経静脈リードを用いた ICD が有する徐脈ペーシング機能及び抗頻拍ペーシング機能は有していない。

本品 1 及び本品 2 の非臨床試験成績に関する資料として、電気的安全性及び電磁両立性、生物学的安全性、機械的安全性、安定性及び耐久性、性能を裏付ける試験並びに効能を裏付ける試験の成績に関する資料が提出され、特段の問題がないことが示された。

本品 1 及び本品 2 の臨床試験成績に関する資料として、海外で実施された臨床試験（以下「本臨床試験」という。）成績に関する資料が提出された。本臨床試験は、致死性心室性頻脈性不整脈の治療における本品の有効性及び安全性を評価する目的で実施された多施設共同前向き無対照試験であった（海外 4 か国 33 施設 330 症例）。主要有効性評価項目である「急性期誘発心室細動コンバージョン成功率」（植込み手技から退院までに実施した誘発テストでの心室細動コンバージョン成功率）は、100%（304/304 例）であり、あらかじめ設定した性能目標を達成した。本臨床試験より、本品の有効性は示されており、心室頻拍及び心室細動に対する除細動の原理に基づき、本邦においても本品の有効性は海外と同様に

期待できると判断した。主要安全性評価項目である「180 日後のタイプ I 合併症非発生率」（植込み後 180 日までに本品に起因して侵襲的処置が必要となった臨床事象の非発生率）は、99.0%であり、あらかじめ設定した性能目標を達成した。しかし、性能目標の設定に用いられた文献等における「合併症」の定義が必ずしも本臨床試験と同一ではないこと等から、本臨床試験で認めた事象の内訳、重篤度及び発現割合を確認して総合的に評価を行った。その結果、本品の安全性は許容可能と判断した。一方、本臨床試験に組み入れられた患者は、日本人患者よりも大柄な患者が多かったと考えられるため、適切なトレーニングを実施するとともに、日本人患者について使用成績評価を行い、安全性等の情報を速やかに臨床現場に提供する必要があると判断した。

提出された資料について専門協議の議論に基づき総合的に評価した結果、本品の有効性及び安全性は許容できると判断した。なお、市販後においては、本品の適応を十分に理解している医師により、適切な施設において患者に提供されるよう、十分な安全対策を行う必要があると判断した。

以上、独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の結果、以下の使用目的で本品の製造販売を承認して差し支えないと判断し、医療機器・体外診断薬部会で審議されることが妥当と判断した。

本品 1 の使用目的

本パルスジェネレータは、心室性頻拍性不整脈による心臓突然死の危険性の高い患者に適用される植込み型除細動器（ICD）である。本パルスジェネレータは、皮下植込み型電極（リード）と併用することにより心電図（ECG）を監視し、頻拍を検出する。頻拍を検出した場合には、除細動機能により除細動ショック治療を行う。

ただし、症候性徐脈、抗頻拍ペーシングが有効な心室性頻拍性不整脈が自発的かつ頻回に発現する患者を除く。

本品 2 の使用目的

本皮下植込み型電極は、心室性頻拍性不整脈による心臓突然死の危険性の高い患者に適用される植込み型除細動器（ICD）と併用される皮下植込み型の除細動用電極（リード）である。本皮下植込み型電極は、植込み型除細動器と電氣的に接続され、心臓からの電気信号を植込み型除細動器に伝え、植込み型除細動器からの除細動ショックパルス及びペーシングパルスを送出する。

以上

審査報告

平成 27 年 2 月 19 日

1. 審議品目

- [類 別] : 1. 機械器具 12 理学診療用器具
2. 機械器具 07 内臓機能代用器
- [一般的名称] : 1. 自動植込み型除細動器
2. 植込み型除細動器・ペースメーカーリード
- [販 売 名] : 1. S-ICD パルスジェネレータ
2. S-ICD リード
- [申 請 者] : ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
- [申請年月日] : 平成 26 年 5 月 30 日
- [申請時の使用目的] : 1. 本パルスジェネレータは、心室性頻拍性不整脈による心臓突然死の危険性の高い患者に適用される植込み型除細動器（ICD）である。本パルスジェネレータは、皮下植込み型電極（リード）と併用することにより心電図（ECG）を監視し、頻拍を検出する。頻拍を検出した場合には、除細動機能により除細動ショック治療を行う。
2. 本皮下植込み型電極は、心室性頻拍性不整脈による心臓突然死の危険性の高い患者に適用される植込み型除細動器（ICD）と併用される皮下植込み型の除細動用電極（リード）である。本皮下植込み型電極は、植込み型除細動器と電氣的に接続され、心臓からの電気信号を植込み型除細動器に伝え、植込み型除細動器からの除細動ショックパルス及びペーシングパルスを送出する。

2. 審議品目の概要

本品は、中腋窩線上に植込まれる S-ICD パルスジェネレータ（以下「本品 1」という。図 1）及び前胸部皮下に植込まれる S-ICD リード（以下「本品 2」という。図 2）から構成される皮下植込み型の除細動器である（図 3 に植込み位置の模式図を示す。）。本品は、本品 1 の附属品の患者スクリーニングツールにより、本品が適切に作動する患者を選択するための患者スクリーニング（図 4）を行う。本品は、本品 2 の 2 個のセンシング電極（遠位センシング電極及び近位センシング電極）及び本品 1 の缶を用いて皮下心電図をセンシングし、検出された頻拍に対し本品 1 の缶及び本品 2 のコイル電極を用いて除細動を行う。除細動エネルギーは 80 J 固定である。除細動ショック波形は二相性波形であり、標準極性と逆極

性の設定が可能である。また、頻拍を検出する治療ゾーン設定として、ショックゾーンⁱ及びコンディショナルショックゾーンⁱⁱを用いたシングルゾーン又はデュアルゾーンⁱⁱⁱが設定可能である。1回の不整脈の検出につき、連続で最大5回の除細動ショックを与える。除細動後は、ショック後ペーシング機能により必要に応じてペーシングを行う。なお、本品は、既存の経静脈リードを用いた ICD（以下「経静脈 ICD」という。）が有する通常の徐脈ペーシング機能及び抗頻拍ペーシング（以下「ATP」という。）機能は有していない。また、本品は、MRI 装置との併用に関する検証を実施していないことから、MRI は併用禁忌である。なお、本品のプログラミングや設定されたパラメータの確認等は S-ICD プログラマ（本申請の範囲には含まれず、別途申請を行っている）を用いて行う。

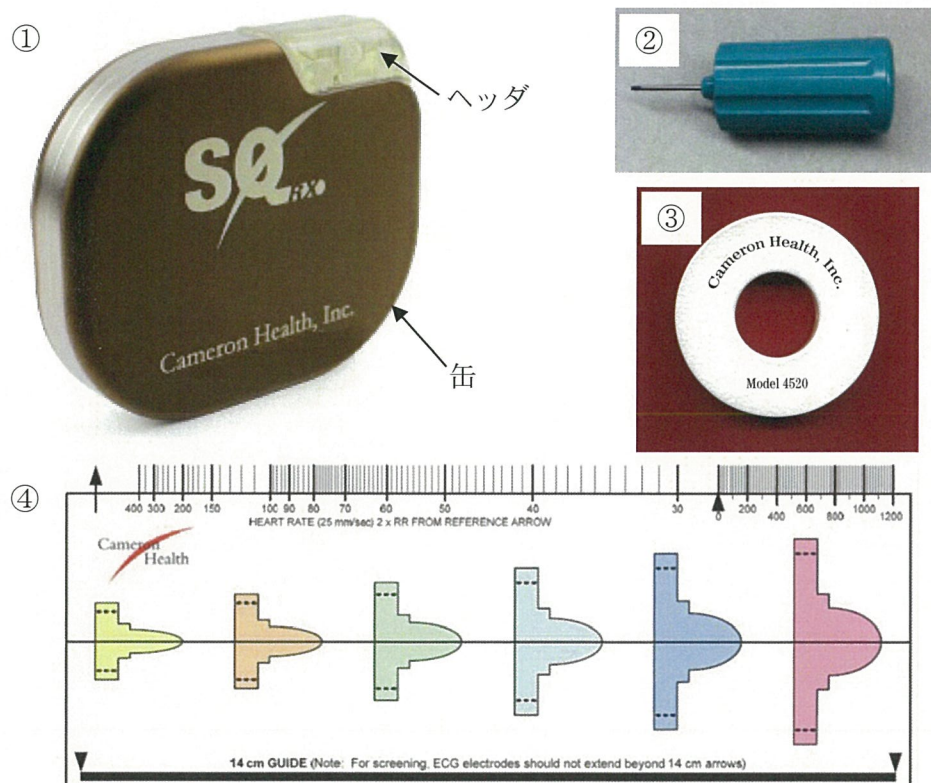


図1 S-ICD パルスジェネレータの構成品 ①パルスジェネレータ、②トルクレンチ、③マグネット、④患者スクリーニングツール

ⁱ 心拍数の識別のみで除細動ショックを実行する。

ⁱⁱ 正常洞調律時の心電図テンプレートとの比較等により心房細動、洞性頻拍等の上室性頻拍と心室性不整脈を識別し、心室性不整脈と判断した頻拍エピソードが継続する場合に除細動ショックを実行する。

ⁱⁱⁱ 「シングルゾーン」は「ショックゾーン」のみが設定されている状態を指しており、「デュアルゾーン」は「ショックゾーン」に加え、「コンディショナルショックゾーン」も設定している状態を指す。



図2 S-ICD リードの構成品 ①皮下植込み型電極、②電極挿入ツール、③スーチャスリーブ

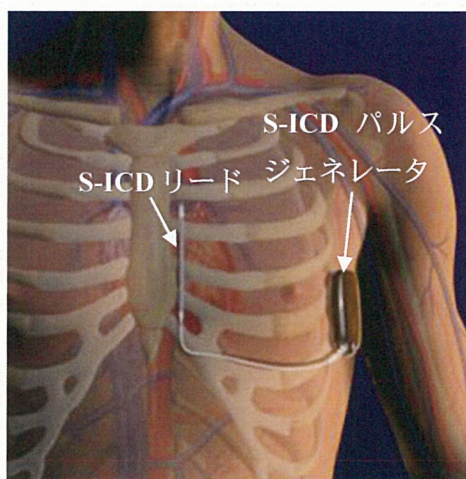


図3 植込み位置の模式図

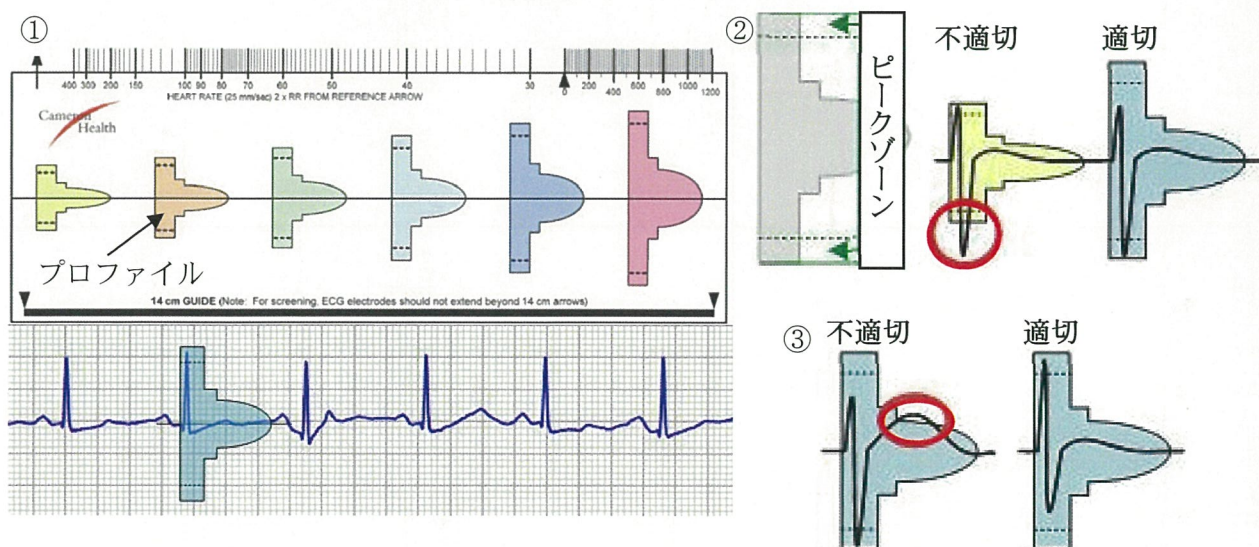


図4 患者スクリーニングツールの使用方法 ①患者スクリーニングツールを体表心電図波形に重ねる、②体表心電図の振幅に適したプロフィールを選択、③体表心電図波形がプロフィールに収まることを確認

3. 提出された資料の概略及び総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のようのものであった。

なお、本品に対して行われた専門協議の専門委員からは、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）第 5 項に該当しない旨の申し出がなされている。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

【起原又は発見の経緯】

本邦では年間約 3～5 万人が心臓突然死（以下「SCD」という。）を発症していると推定されている。その主な原因は心室頻拍（以下「VT」という。）及び心室細動（以下「VF」という。）が約 80%を占めている。現在、SCD の原因となる VT/VF を有する患者への一般的な治療法として ICD が用いられている。経静脈 ICD には、植込み手技に伴う心血管損傷、植込み後の感染による心内リード抜去のリスク等が存在する。また、血管内の残存リードの影響で適用できない患者が存在する。

Cameron Health 社は、経静脈リードを用いず、植込みが外科的に容易でより低侵襲な ICD として本品の研究・開発を行った。植込み位置の研究として、2001 年 9 月から実施された臨床研究の最初の短期試験において、4 通りの植込み位置が比較評価され、除細動閾値が最も低く、植込み手技が容易な構成である図 3 の植込み位置が最適と判断された¹。その後、2004 年 4 月から実施された短期試験でも同部位への植込みにおいて誘発 VF を停止できることが確認された¹。2008 年 12 月から実施された長期の臨床試験¹に基づき、2009 年 6 月に CE マークを取得した。2012 年 3 月にボストン・サイエンティフィック社が Cameron Health 社を買収した。2010 年 1 月から実施されたピボタル試験²（本申請において提出された臨床試験成績に関する資料。詳細は千項で述べる。）に基づき、2012 年 9 月に米国で PMA（Pre-Market Approval）を取得した。その後、生産性向上のために、パルスジェネレータの仕様、性能を変更することなく、構成部品のサプライヤ等の見直しを行われた。本品 1 は、本邦への導入に伴い電波法の要件を満たすために無線テレメトリの仕様を改良した製品である。

【外国における使用状況】

＜提出された資料の概略＞

本品は、EU で 2009 年 6 月に CE マークを取得し、米国で 2012 年 9 月に PMA を取得した。EU 及び米国における適応は、「生命を脅かす心室性頻拍性不整脈の治療を目的とした除細動治療を施すことを意図しており、症候性徐脈、持続性の心室性頻脈、又は抗頻脈ペーシングにより確実に停止する、自然発生的に頻回に再発する心室性頻拍を有していない

患者」である。2015年2月4日時点での総販売数は、本品1が 台、本品2が 本である。本品1及び本品2の2件以上報告された不具合の発生状況は、それぞれ表1及び表2のとおりである。

表1 外国において2件以上報告された本品1の不具合発生状況

不具合の種類		発現件数
機器の不具合	エラーコード	14
	不適切なショック送出	9
	電池早期消耗による電池寿命末期	8
	イントロゲーション不能	4
	オーバーセンシング	4
	ペーシング不能	4
	センシング不良による異形信号	3
	本品1とプログラマとの通信不能	3
	セットスクリュウの問題	2
	デバイス機能の警告メッセージの誤解釈	2
重大な患者への 傷害/手術介入 ^{iv}	電池早期消耗	13
	高ショックインピーダンス	10
	イントロゲーション不能	5
	不適切なショック送出	5
	エラーコード	4
	電池早期消耗による電池寿命末期	4
	不整脈の停止不全	4
	オーバーセンシング	3
	警告メッセージの表示	3
	システムが患者に適さない	3
	ノイズ	3
	アンダーセンシング	2
	心拍の亢進	2
	ショック治療不全	2
	治療不送出	2
	テレメトリ不全	2
	本品1と本品2の不完全な接続	2
	不明・不確定	6
感染	感染	151
	びらん	17
患者死亡		10

表2 外国において2件以上報告された本品2の不具合発生状況

不具合の種類		発現件数
機器の不具合	センシング不良による異形信号	32
	本品2の脱落	9
	ノイズ	4
	ペーシング不能	2
重大な患者への 傷害/手術介入 ^{iv}	高ショックインピーダンス	10
	本品2の脱落	6

^{iv} 機器に関連する不具合の結果として患者への傷害又は重大な傷害を防ぐための手術介入

不具合の種類		発現件数
	不適切なショック送出	4
	オーバーセンシング	3
	システムが患者に適さない	3
	センシング不良による異形信号	3
	ノイズ	3
	不整脈の停止不全	2
感染	感染	156
	びらん	14
患者死亡		3

ロ. 仕様の設定に関する資料

<提出された資料の概略>

本品 1 の性能、品質及び安全性に関する仕様として、能動植込み型医療機器の性能、電気的安全性及び電磁両立性、並びに機械的安全性に関する要件を定めた規格 (EN45502-2-2:2008, Active implantable medical devices Part2-2:Particular requirements for active implantable medical devices intended to treat tachyarrhythmia (includes implantable defibrillators))

(以下「EN 規格」という。)、生物学的安全性について定めた規格 (ISO10993-1:2009, Biological evaluation of medical devices - Part1:Evaluation and testing within a risk management process)、無線テレメトリ (電波法第 38 条の 24 第 1 項の規定に基づく工事設計認証の取得)、機能設定、無菌性保証水準 (SAL) 及びエチレンオキサイド滅菌の残留物に関する仕様が設定された。

本品 2 の性能に関する仕様として、電氣的導通 (コネクタとコイル電極又はセンシング電極間の抵抗値) に関する仕様が設定された。

本品 2 の安全性に関する仕様として、除細動リードコネクタに関する規格 (ISO11318:2002, Cardiac defibrillators - Connector assembly DF-1 for implantable defibrillators - Dimensions and test requirements) で定められた漏れ電流、セットスクリューによるコネクタ損傷、コネクタの差し込み力及び引抜き力、EN 規格で定められた引張及び曲げ応力、生物学的安全性について定めた規格 (ISO10993-1:2009)、無菌性保証水準 (SAL) 並びにエチレンオキサイド滅菌の残留物に関する仕様が設定された。

本品 2 の附属品の安全性に関する仕様として、生物学的安全性について定めた規格 (ISO10993-1:2009)、無菌性保証水準 (SAL) 及びエチレンオキサイド滅菌の残留物に関する仕様が設定された。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、能動植込み型医療機器の性能、電気的安全性及び電磁両立性、並びに機械的安全性に関する要件を定めた EN 規格は、経静脈 ICD を含む能動植込み型医療機器を対象としていること、EN 規格で定義されている ICD は植込み部位によらないこと、EN 規格で定義されている ICD に該当する機能を本品が有していること、以上の点から EN 規格の規定内容は本品を評価する上でおおむね妥当であり、EN 規格を本品の評価に使用すること

は受入れ可能と判断した。

以上を踏まえ、仕様の設定に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ハ. 安定性及び耐久性に関する資料

<提出された資料の概略>

本品 1 について、本品 1 に使用されている原材料は、従来の医療機器に使用され安定性についての知見が認められること、及び設計元（Cameron Health 社）において本品 1 の実時間安定性試験を実施し 597 日の安定性を確認していることから、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号）に基づき、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。本品 1 の附属品のトルクレンチについては、3 年を超える安定性が確認されている既承認品の構成品であるトルクレンチと同一であり、有効期間の設定は不要とされた。また、マグネット及び患者スクリーニングツールについては未滅菌品であることから、有効期間の設定は不要とされた。

本品 2 について、本品 2 に使用されている原材料は、従来の医療機器に使用され安定性についての知見が認められること、及び設計元において本品 2 の実時間安定性試験を実施し 2 年の安定性を確認していることから、「医療機器製造販売承認（認証）申請に際しての有効期間の設定に係る安定性試験の取扱いについて」（平成 24 年 12 月 27 日付薬食機発 1227 第 5 号）に基づき、有効期間の設定に係る安定性試験成績に関する資料の提出が省略され、必要な安定性の評価を行った上で有効期間を設定した旨の自己宣言書が提出された。また、本品 2 の附属品のスーチャスリーブについては、3 年を超える安定性が確認されている既承認品と同一の原材料を使用していること、及び本品 2 とともに滅菌包装されることから、本品 2 と同一の有効期間が設定された。本品 2 の附属品の電極挿入ツールについてはガンマ線滅菌されることから、最大照射線量 ■ kGy の 2 倍を超える滅菌条件にて処理した検体を用いた滅菌直後及び 2 年の実時間経過後の材質劣化に関連した試験成績に関する資料が提出され、2 年の安定性を確認したことから、有効期間を製造元が定める 690 日とされた。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、安定性及び耐久性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

二. 法第 41 条第 3 項に規定する基準への適合性に関する資料

<提出された資料の概略>

薬事法第 41 条第 3 項に基づき厚生労働大臣が定める医療機器の基準（平成 17 年厚生労

働省告示第 122 号。以下「基本要件」という。) への適合性を宣言する適合宣言書が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品に関する基本要件への適合性について審査した結果、医療機器設計の際の前提条件等（特に、本品使用者の前提条件として、どの程度の技術知識及び経験を有していることを想定しているか並びにどの程度の教育及び訓練の実施を想定しているか）を定めた第 1 条及び最終的な残留リスクの開示について定めた第 2 条第 4 号に対する適合性については、ち項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、当初申請者が設定していた事項だけでは不十分と判断した。そのため、デュアルゾーン設定の有用性に関するトレーニング等での情報提供、植込み手技に関するトレーニングの実施、植込み手技及び植込み後の本品の位置に関する注意喚起、感染に関する追加のトレーニング内容のトレーニング等での情報提供、医師及び施設選択に関する注意喚起等のリスク低減措置の追加実施を指示し、申請者はこれを了承した。

また、医療機器の意図する有効性等について定めた第 6 条に対する適合性については、適合性に関する申請者の当初説明だけでは不十分と判断した。しかし、ち項の＜総合機構における審査の概要＞で述べるように、審査の過程で申請者が実施した使用目的の変更により、本品で対応困難な不整脈を除外する旨が使用目的に追加されたことから、申請者が実施した使用目的の変更は妥当と判断した。

さらに、医療機器の本質的な安全設計によるリスクの除去について定めた第 2 条第 2 号に対する適合性については、ち項で述べるフラッシュメモリに関する有害事象に関連して、本臨床試験で使用された本品に関する当初のリスクマネジメントの実施状況は不十分と判断した。しかし、その後実施されたリスク低減措置により、当該有害事象の発現はないことから、申請者が実施したリスク低減措置は妥当と判断した。

ホ. 性能に関する資料

【物理的、化学的特性】

＜提出された資料の概略＞

本品の物理的、化学的特性に関する資料は、機械的安全性に関する資料に包括されると説明され、物理的、化学的特性に関する資料の提出は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の物理的、化学的特性については機械的安全性に関する資料より確認可能であるため、特段の問題はないと判断した。

【電気的安全性及び電磁両立性】

＜提出された資料の概略＞

本品 1 の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、仕様に設定した EN 規格に基づいた試験（電気的中性試験、交流漏れ電流試験、直流漏れ電流試験、内部除細動保護試験、外部保護試験、高周波手術装置曝露試験、超音波曝露試験、誘導リード電流試験、連続発生源による持続的な機能障害からの保護（16.6 Hz～10 MHz）試験、連続発生源による持続的な機能障害からの保護（10 MHz～450 MHz）試験、連続発生源による持続的な機能障害からの保護（450 MHz～3 GHz）試験、連続発生源への一時的反応に関する試験、変調 EMI（16.6 Hz～150 kHz）試験、非変調 EMI（16.6 Hz～1 kHz）試験、変調 EMI（150 kHz～10 MHz）試験、変調 EMI（10 MHz～450 MHz）試験、RF 干渉時の性能試験（450 MHz～3000 MHz）、弱静磁場/強静磁場試験及び AC 磁場曝露に対する保護試験（1 kHz～140 kHz））成績及びヘッダ部の電気絶縁性の試験成績に関する資料が提出された。いずれも規格に適合しており、本品 1 の電気的安全性及び電磁両立性が確保されていることが示された。

本品 2 の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料として、仕様に設定した規格（ISO11318:2002）の漏れ電流の試験成績に関する資料が提出された。規格に適合しており、本品 2 の電気的安全性及び電磁両立性が確保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品 1 について、EN 規格と異なる試験方法を用いた電気的中性、内部除細動保護、外部保護、誘導リード電流、連続発生源による持続的な機能障害からの保護（16.6 Hz～10 MHz）、連続発生源への一時的反応、変調 EMI（16.6 Hz～150 kHz）、非変調 EMI（16.6 Hz～1 kHz）及び変調 EMI（150 kHz～10 MHz）の各試験において、これらの試験結果をもって EN 規格に適合すると判断した妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

電気的中性試験（直流漏れ電流が許容値以下であることを検証する試験）については、EN 規格と異なる試験方法を用いた。本試験では、EN 規格で規定される負荷抵抗 500 Ωについては Ωとし、 を持つ電圧計、 を有する電圧計を使用した。負荷抵抗は、 負荷抵抗を用いることで ため、EN 規格よりも高感度である。また、本品の直流漏れ電流については Ωの負荷抵抗で適切に評価できることを確認している。

内部除細動保護試験（本品が内部除細動から保護されていることを検証する試験）については、EN 規格と異なる試験方法を用いた。EN 規格では試験検体に分圧された電圧が印加されるが、本試験では分圧されずに印加されるため、本試験の回路構成は EN 規格よりも厳しい条件と考える。よって、本試験の結果をもって EN 規格に適合することは妥当と判断した。

外部保護試験（体外除細動が本品に永久的な影響を及ぼさないことを検証する試験）に

については、EN 規格と異なる試験方法を用いた。EN 規格では 3 種類の波形（単相性波形、二相性波形及び減衰正弦波形）による外部ショック試験が要求されているが、本試験では単相性波形のみ試験を実施している。二相性波形への適合について、EN 規格における単相性波形及び二相性波形の印加電圧は 270 V であるのに対し、本試験においては ■■■ V の単相性波形を用い、極性を反転させた試験も実施している。また、EN 規格における二相性波形の極性反転時間 2 ms は、波形の立ち上がり時間 (■■■ s) と比較し緩やかな変化である。よって、本試験は電圧の変化スピード及び印加電圧において EN 規格よりも過酷な条件であることから、本試験の結果をもって二相性波形の外部保護試験に適合と判断することは妥当であると考えます。また、減衰正弦波形への適合について、EN 規格における立ち上がり時間 (1.5～2.5 ms) が本試験に比べて長く、印加電圧は本試験の ■■ 分の 1 程度の 380 V であり、本品に与える負荷は本試験の方が大きい。よって、本試験の結果をもって減衰正弦波形の外部保護試験に適合と判断することは妥当であると考えます。以上より、本試験の結果をもって EN 規格に適合とすることは妥当であると判断した。

誘導リード電流試験（周囲電磁場による誘導電流が許容値以内であることを検証する試験）については、EN 規格と異なる試験方法を用いた。本試験では、EN 規格に規定されている組織等価インターフェース回路に ■■■■ が追加されている。追加された ■■■■ により、本試験は EN 規格よりも測定感度が高くなるため、EN 規格の要件を満たすと判断した。また、本試験のローパスフィルタは EN 規格よりも ■■■■ ため、EN 規格よりも厳しい条件となる。よって、EN 規格の要件を満たすと判断した。

連続発生源による持続的な機能障害からの保護（16.6 Hz～10 MHz）試験（周囲連続電磁場により、電磁場の除去後も持続する機能障害が発生しないことを検証する試験）、連続発生源への一時的反応に関する試験（周囲連続電磁場の存在下における本品の特性を検証する試験）、変調 EMI（16.6 Hz～150 kHz）試験、非変調 EMI（16.6 Hz～1 kHz）試験及び変調 EMI（150 kHz～10 MHz）試験（一般的に遭遇する電磁信号により治療動作が変化しないことを検証する試験）については、EN 規格と異なる試験方法を用いた。本試験に用いた組織等価インターフェース回路は EN 規格から一部の回路（4 つの抵抗のうち ■■ つ）を省略している。削除した抵抗は、試験回路に印加するノイズを安定させる目的であるため、本試験は EN 規格よりも厳しい条件である。よって、EN 規格の要件を満たすと判断した。

総合機構は、申請者の回答に基づき、本品の電気的安全性及び電磁両立性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【生物学的安全性】

<提出された資料の概略>

生物学的安全性に関する資料として、ISO10993-1:2009 に基づき、本品 1 及び本品 2 を対象に実施した試験成績に関する資料が提出された。

本品 1 は、組織/骨に長期的（30 日以上）に接触する体内植込み医療機器に該当する試験項目が選択され、それらの試験成績に関する資料が提出された。窒化チタン被膜なしの本品 1 については、細胞毒性、感作性及び遺伝毒性の各試験が実施された。窒化チタン被膜ありの本品 1 については、埋植試験（4 週間、90 日間及び 26 週間）が実施された。窒化チタン被膜ありの本品 1 の缶については、細胞毒性、感作性、皮内反応、急性全身毒性、亜急性毒性及び遺伝毒性の各試験が実施された。以上の試験について、問題となる所見は認められなかった。なお、本品 1 のヘッドについては、原材料が既承認品と比較して新規性を有さず使用量が同等以下であること、埋植試験、イヌを用いた長期植込み性能試験及びイヌを用いた植込み部位の組織学的検査結果より組織刺激性及び全身毒性はないと判断されたことから、皮内反応、急性全身毒性及び亜急性全身毒性の各試験は省略された。

本品 2 は、組織/骨に長期的（30 日以上）に接触する体内植込み医療機器に該当する試験項目が選択され、それらの試験成績に関する資料が提出された。細胞毒性、感作性、遺伝毒性及び埋植（4 週間及び 26 週間）の各試験が実施され、問題となる所見は認められなかった。なお、原材料が既承認品と比較して新規性を有さず使用量が同等以下であること、埋植試験、イヌを用いた長期植込み試験及びイヌを用いた植込み部位の組織学的検査結果より組織刺激性及び全身毒性はないと判断されたことから、皮内反応、急性全身毒性及び亜急性全身毒性の各試験は省略された。

また、電極挿入ツールは、組織/骨に一時的（24 時間以内）に接触する体内と体外を連結する医療機器に該当する試験項目が選択され、それらの試験成績に関する資料が提出された。細胞毒性、感作性及び皮内反応の各試験が実施され、問題となる所見は認められなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、生物学的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【機械的安全性】

<提出された資料の概略>

本品 1 の機械的安全性に関する資料として、仕様に設定した EN 規格に基づいた試験（包装の湿度試験、微粒子含有量試験、インプラント安全性試験、温度上昇試験、不規則波振動試験、インプラント操作試験、機械的衝撃試験、高圧/低圧試験、加圧試験及び熱衝撃試験）成績に関する資料が提出された。いずれも規格に適合しており、本品 1 の機械的安全性が確保されていることが示された。

本品 2 の機械的安全性に関する資料として、仕様に設定した規格（ISO11318:2002）に定められたセットスクリューによるコネクタ損傷、コネクタの差し込み力及び引抜き力並びに仕様に設定した EN 規格に定められた引張及び曲げ応力の試験成績に関する資料が提出

された。いずれも規格に適合しており、本品 2 の機械的安全性が確保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品 1 について、EN 規格と異なる試験方法を用いた包装の湿度、インプラント安全性、温度上昇、不規則波振動、機械的衝撃、高圧/低圧、加圧及び熱衝撃の各試験において、これらの試験結果をもって EN 規格に適合と判断した妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

包装の湿度、インプラント安全性、高圧/低圧、加圧及び熱衝撃の各試験については、EN 規格において引用される規格を用いて試験を実施したため、妥当と判断した。

温度上昇試験については、EN 規格と異なる試験方法を用いた。EN 規格では試験検体の周辺組織の温度（37℃）を規定しているが、本試験では 37 ± 0.5 ℃ の生理食塩水に満たして実験しており、EN 規格の要件を満たすと判断した。また、EN 規格では許容基準として 2℃ を超えて上昇しないこと又は 2～4℃ の温度上昇が 30 分を超えて継続しないことを規定しているが、本試験では 1℃ を超えて上昇しないことのみを規定している。本試験の許容基準は、EN 規格よりも厳しい条件であるため、EN 規格の要件を満たすと判断した。

不規則波振動及び機械的衝撃の各試験については、EN 規格に従い試験を実施していたことを確認したため、試験成績に関する資料を追加提出した。

総合機構は、申請者の回答に基づき、本品の機械的安全性に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【性能を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

本品 1 の性能に関する資料として、仕様に設定した EN 規格に基づく試験（高電圧ショック試験、ICD 送出エネルギーの測定試験及び心拍検出試験）成績、無線テレメトリ（電波法第 38 条の 24 第 1 項の規定に基づく工事設計認証の取得）及び電池寿命特性の試験成績に関する資料が提出された。いずれも規格又は設定した適合基準に適合しており、本品 1 の性能が確保されていることが示された。

本品 2 の性能に関する資料として、仕様に設定した電氣的導通の試験成績に関する資料が提出された。設定した適合基準に適合しており、本品 2 の性能が確保されていることが示された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品 1 について、EN 規格と異なる試験方法を用いた高電圧ショック及び ICD

送出エネルギーの測定の各試験において、これらの試験結果をもって EN 規格に適合すると判断した妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

高電圧ショック及び ICD 送出エネルギーの測定の各試験については、EN 規格と異なる試験方法を用いた。EN 規格では、負荷抵抗を 50 Ω と規定しているが、本試験では ■ Ω を使用した。負荷抵抗値 ■ Ω は、臨床試験から蓄積されたデータから本品に適切な負荷抵抗値として妥当であると判断し設定した。高電圧ショック試験については、測定される出力電圧は、設定されたエネルギーに対して一対一の関係で規定され、負荷抵抗値によらないため、EN 規格の要件を満たすと判断した。また、ICD 送出エネルギーの測定については、本品は負荷抵抗値により出力パルス幅等を調整することで、設定されたエネルギーを送出する。よって、送出エネルギーは負荷抵抗値によらないため、EN 規格の要件を満たすと判断した。

総合機構は、申請者の回答に基づき、本品の植込み位置を考慮した負荷抵抗値 ■ Ω を用いて試験を実施することは妥当と判断した。以上より、性能を裏づける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【効能を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

本品 1 及び本品 2 の効能に関する資料として、表 3 に示す、動物を用いた試験（使用模擬試験）成績に関する資料が提出された。動物試験には、本品 1、本品 2、電極挿入ツール及びプログラマ（本申請の範囲には含まれず、別途申請を行っている。）が使用された。試験に用いた本品 2 は、ターミナル絶縁体の原材料が申請中の本品 2 と異なるが、当該原材料は非接触であり硬度が同等の原材料であることから、性能及び安全性に影響を与えるものではないとされた。また、試験に用いたプログラマは、申請中のプログラマの前モデルであるが、ハードウェア（筐体）が異なるのみでプログラマとしての機能は同一である。よって、これらの試験検体を用いて、本品の評価をすることは妥当と判断された。

表3 動物試験（使用模擬試験）の概要

試験項目	試験目的	試験成績が提出されている品目
イヌを用いた長期植込み性能試験（ XXXXXXXXXX ）	本品の性能（通信接続、センシング、手動及び自動ショック等）の確認	本品 1、本品 2
イヌを用いた植込み部位の組織学的検査（ XXXXXXXXXX ）	本品の組織への影響の確認	本品 1、本品 2
ブタを用いた急性期性能試験（ XXXXXXXXXX ）	本品の急性期性能の確認	本品 1、本品 2
ブタを用いた除細動ショック 24 時間後の組織検査（ XXXXXXXXXX ）	本品の除細動ショック後の隣接組織に対する影響の確認	本品 1、本品 2
イヌを用いたエックス線視認試験（ XXXXXXXXXX ）	本品 1 が X 線にて識別可能であることの確認	本品 1
ブタを用いた電極挿入ツール性能試験（ XXXXXXXXXX ）	本品 2 の附属品電極挿入ツールの性能及び X 線不透過性の確認	本品 2

(1) イヌを用いた長期植込み性能試験（XXXXXXXXXX）：使用模擬試験 1

イヌ 2 匹を用いて左腋窩線に皮下ポケットを作製し、本品 1 及び本品 2 を植込んだ。植込み時及び 34 か月のフォローアップ期間中に植込み機器との通信接続、センシング及びリードインピーダンス、マグネットビープ音、胸部 X 線検査、自動ショック並びに手動ショックの各試験が行われた。

試験の結果、植込み時及びフォローアップ時において、死亡及び一般状態の異常は認められなかった。植込み機器との通信接続試験では、有効な接続が確認された。センシング及びリードインピーダンス試験では、自動セットアップによる最適なセンシングベクトル及びゲインが選択され、リードインピーダンスは基準範囲内であることが確認された。マグネットビープ音試験では、マグネットを本品 1 上に置いた時に 60 秒間 R 波と同期したビープ音が鳴ることが確認された。胸部 X 線検査では、本品 1 及び本品 2 の移動がないことが確認された。自動ショック試験では、誘発された VF を検知し、自動でショックを送出することが確認された。また、1 匹の動物はフォローアップ期間中に VF を誘導することができなかったため、自動ショック試験の代わりに手動ショック試験を実施し、R 波と同期したショックの送出手確認された。

以上の試験成績より、本品は植込み期間中、適切に作動すること及び体内においても性能が確保されることが確認された。

(2) イヌを用いた植込み部位の組織学的検査（XXXXXXXXXX）：使用模擬試験 2

本品 1 及び本品 2 を 14 か月植込んだイヌ 1 匹について、剖検及び組織学的検査を行った。本品 1 及び本品 2 を左前胸部に植込み、また除細動ショックによる影響を確認するため、右前胸部にも本品 2 を植込み、組織学的変化を評価した。植込み期間中、除細動ショックを計 XXXX 回（10 J を XXXX 回、65 J を XXXX 回及び 80 J を XXXX 回）出力した。採取した組織は、3 群（A 群：植込み部位及び手術瘢痕部から離れた正常組織、B 群：右側本品 2 の周囲組織及び C 群：本品 1 の周囲組織及び左側本品 2 の周囲組織）に分けられ、評価された。

試験の結果、A 群は、組織損傷、炎症細胞浸潤、肉芽組織、異物巨細胞、線維化等の組織変化は認められなかった。B 群は、手技によるものと考えられる軽度の組織損傷（小出血）が 7 切片中 1 切片で認められたが、その他の炎症細胞浸潤、肉芽組織、異物巨細胞及び線維化等の組織変化は認められなかった。C 群の剖検所見では、本品 1 の腹側部位に小赤色巣が、左側本品 2 の周辺に軽微な癒痕がみられたが、周辺組織と比較して組織損傷は認められなかった。組織病理学的検査では、本品 1 周囲の組織で手技に起因したと考えられる中等度の組織損傷（器質化血栓）並びに異物に対する正常な治癒反応と考えられる軽度の炎症細胞浸潤及び線維化がみられた。ポケット部の組織及び左側本品 2 の周囲組織では、異物に対する正常な治癒反応と考えられる軽度の炎症細胞浸潤及び中等度の線維化が認められた。

以上の試験成績より、本品 1、ポケット部及び本品 2 の周囲組織に異物に対する治癒反応として、炎症細胞浸潤及び線維化が認められたが、これらはいずれも手技及び異物に対する正常な組織反応であり、重度の所見は認められないことから、懸念される組織変化は確認されなかった。

(3) ブタを用いた急性期性能試験（XXXXXXXXXX）：使用模擬試験 3

ブタ 1 頭に本品 1 及び本品 2 を植込み、植込み試験及び植込み後フォローアップ試験を行った。植込み試験は植込み直後に実施し、植込み後フォローアップ試験は植込み試験終了後に継続して実施した。植込み試験では、プログラマと本品 1 との通信、自動セットアップ、センシングベクトル、手動セットアップ、手動ショック、心室性不整脈検出（シングルゾーン検出、デュアルゾーン検出）、マグネットビープ音及びセッション終了の各試験が行われた。植込み後フォローアップ試験では、プログラマと本品 1 との通信、自動セットアップ及びセンシングベクトルの各試験が行われた。

試験の結果、植込み試験において、プログラマと本品 1 との通信試験では、本品 1 のモデル及びシリアル番号が確認され、通信に問題がないことが確認された。自動セットアップ試験では、インピーダンスチェック、センシングベクトルの選択及び皮下心電図の取得が正常に作動することが確認された。センシングベクトル試験では、自動セットアップにて選択されたセンシングベクトルによる適切なセンシングが確認された。手動セットアップ試験では、インピーダンスチェック、センシングベクトル及びゲインの選択並びに皮下心電図の取得が正常に作動することが確認された。手動ショック試験では、R 波と同期するショックを送出できることが確認された。心室性不整脈検出（シングルゾーン検出、デュアルゾーン検出）試験では、いずれの設定でも誘発された VF を検知し、ショックを送出することが確認された。マグネットビープ音試験では、マグネットを本品 1 上に置いた時にビープ音が発報することが確認された。セッション終了試験では、自動治療モードを OFF にした場合、プログラマに「Therapy is not enabled」という警告が表示されることが確認された。また、植込み後フォローアップ試験において、プログラマと本品 1 との通信、自動

セットアップ及びセンシングベクトルの各試験は、植込み試験結果と同様に、正常に作動することが確認された。

以上の試験成績より、いずれの機能も正常に作動することが確認され、本品の性能に問題がないことが確認された。

(4) ブタを用いた除細動ショック 24 時間後の組織検査 ()：使用模擬試験 4

ブタ 8 匹を 2 群に分け、本品群の 4 匹には本品 1 及び本品 2 を、対照群には標準的な経静脈 ICD を植込んだ。本品群は 80 J の二相性ショックを、対照群は 41 J の二相性ショックを 回連続出力した。連続ショック (回目)のショック) 後 4 時間 (± 分) 及び 24 時間 (± 時間) で、心外傷を評価するためのクレアチンキナーゼ MB (以下「CK-MB」という。) 及びトロポニン I 検査を実施した。連続ショックから 24 時間 (± 時間) 後に心臓、肺、本品 1 及び本品 2 のコイル電極に隣接する骨格筋並びに除細動ショック領域内の組織について剖検及び組織学的検査を行った。なお、対照群は、本邦未承認品ではあるが、除細動機能は既承認品と同一であり、評価を行う上で影響はないため対照群に用いることは妥当であると判断された。

試験の結果、除細動ショック出力後の心電図において、対照群ではショック後に計 21 件の心電図変化 (ST 低下 15 件及び T 波逆転 6 件) が認められた。また、心室異所性興奮は、4 匹中 3 匹で認められた。本品群では、ショック後に 1 件の心電図変化が認められ、連続ショック 10 分後に大きな T 波が確認された。また、心室異所性興奮は全例で認められなかった。心筋酵素である CK-MB 及びトロポニン I の検査において、総 CK に対する CK-MB の割合は両群で相違は認められなかったが、ショック後 24 時間では、本品群で CK-MB 値が上昇していた。一方、トロポニン I については、本品群は対照群と比較して有意に低値を示していた。病理組織学的検査において、両群において肉眼的所見で心臓及び肺に異常所見は認められなかった。胸壁では、両群において植込み時の外科的手術に関連する軽度な組織損傷がみられた。顕微鏡検査において、本品群において心臓に異常は認めなかったが、対照群では微小な微視的出血及び右室心外膜の中皮細胞の活性化並びに右室心外膜に電極を覆う程度のフィブリン沈着を認めた。両群において肺の上葉に異常は認められなかったが、下葉に軽度な出血に伴ううっ血が認められた。胸壁では、両群において急性の損傷所見として、軟組織 (主に脂肪組織) での急性炎症、フィブリン沈着、限局性出血及び浮腫が認められた。本品群のコイル及びポケット部の組織を対照群の同部位の組織と比較した結果、組織損傷/出血及び炎症細胞がみられたが、対照群の同部位と比較して相違は認められなかった。また、対照群のポケット部についても同様な組織変化であり、本品群の植込み組織周辺でショック後に異常な組織反応は認められなかった。

以上の試験成績より、本品でのショックによる心筋及び植込み部位周辺組織への損傷リスクは、標準的な経静脈 ICD を上回らないことが確認された。

(5) イヌを用いた X 線視認試験 () : 使用模擬試験 5

本品 1 をイヌに植込み、X 線画像から本品 1 の識別番号を確認した。

以上の試験成績より、本品 1 の識別番号が X 線で識別可能であることが確認された。

(6) ブタを用いた電極挿入ツール性能試験 () : 使用模擬試験 6

ブタを用いて、次の 4 つの試験を行った。試験 1 は、本品 2 の附属品の電極挿入ツールにより剣状突起切開部からポケット切開部へ通じるトンネルを作製した。試験 2 は、本申請の範囲に含まれない電極挿入ツール（以下「本申請範囲外の電極挿入ツール」という。）を用いて剣状突起切開部からポケット切開部までの新たなトンネルを作製し、縫合糸にて本品 2 の遠位端を本申請範囲外の電極挿入ツールに結び付け、本品 2 をポケット切開部から剣状突起切開部へと牽引した。試験 3 は、剣状突起の上方の切開を行った後、本申請範囲外の電極挿入ツールを用いて上方切開部から剣状突起切開部に通じるトンネルを作製し、縫合糸にて本品 2 の遠位端を本申請範囲外の電極挿入ツールに結び付け、本品 2 を牽引し、胸骨中線から約 1~2 cm 左側の位置において同線と平行となるように配置した。次に、本品 2 の遠位端を上方胸骨傍切開部内の筋肉組織に縫合した。試験 4 は、本品 2 の附属品の電極挿入ツール及び本申請範囲外の電極挿入ツールを放射線透過性テーブルに配置し、X 線画像を確認した。試験の結果、本品 2 の附属品の電極挿入ツールを押圧により胸骨近傍の皮下組織に挿入し正中線から胸部左外側面まで進めること及びトンネル作製が可能であること、縫合糸を使用して本品 2 を所定の位置へと牽引しその位置に植込むことが可能であること並びに電極挿入ツールシャフトが放射線不透過性であることが確認された。なお、本品 2 の附属品の電極挿入ツールと本申請範囲外の電極挿入ツールは、遠位端の構造や直径等に差分はあるが、試験 2 及び 3 における、作製した皮下トンネルを索引する動作を実施する上での性能に影響はないとされた。また、本申請範囲外の電極挿入ツールの径は本品 2 の附属品の電極挿入ツールよりも太いため、トンネル作製時にはより大きな力を必要とするため、過酷な条件とされた。よって、本申請範囲外の電極挿入ツールの試験結果を本品 2 の附属品の電極挿入ツールに外挿可能と判断され、本品 2 の附属品の電極挿入ツールの性能及び X 線不透過性に問題がないことが確認された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、効能を裏付ける試験に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

【使用方法を裏付ける試験】

＜提出された資料の概略＞

本品の使用方法に関する資料は、効能を裏付ける試験に関する資料に包括されていると説明され、使用方法を裏付ける試験に関する資料の提出は省略された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、本品の使用方法に関する資料については効能を裏付ける試験に関する資料より確認可能であるため、特段の問題はないと判断した。

へ．リスク分析に関する資料

＜提出された資料の概略＞

ISO14971「医療機器－リスクマネジメントの医療機器への適用」を参照し、本品について実施したリスクマネジメントとその実施体制及び実施状況の概要を示す資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、リスク分析に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

ト．製造方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本品の製造方法に関する資料として、製造工程及び製造施設に関する資料、品質管理に関する資料並びに滅菌方法に関する資料が提出された。

＜総合機構における審査の概要＞

総合機構は、製造方法に関する資料について審査した結果、特段の問題はないと判断した。

チ．臨床試験成績に関する資料

＜提出された資料の概略＞

臨床試験成績に関する資料として、海外において実施された臨床試験（S-ICD システム臨床試験）成績に関する資料が提出された。申請時に提出された報告書は、最終総括報告書（以下「E 版」という。データカットオフ日 20●●年●●月●●日、作成日 20●●年●●月●●日）ではない総括報告書（以下「C 版」という。データカットオフ日 20●●年●●月●●日、作成日 20●●年●●月●●日）であった。申請者は、その理由について、C 版は、あらかじめ設定した主要有効性評価項目及び主要安全性評価項目の解析に必要なデータの収集が完了したことから作成された版であること、米国食品医薬局（以下「FDA」という。）の PMA 承認までに提出した報告書の最終版であること並びに E 版は社内使用のみを目的として作成された版であることから、本邦の申請にあたって提出すべき最も適切な資料は C 版であると判断したことを説明した。

総合機構は、C 版は、主要有効性評価項目及び主要安全性評価項目の解析のためにあらか

じめ本臨床試験実施計画書で定められていた必要なデータの収集及び評価が完了した総括報告書であることから、C版を主たる評価資料とした上で、E版についても確認することで本品の審査を行うことは可能と判断した。

【S-ICD システム臨床試験：C版】(20 年 月 日～20 年 月 日データカットオフ)

致死性心室性不整脈の治療における本品の有効性及び安全性を評価する目的で、多施設共同前向き無対照試験が米国他3か国33施設で行われた(目標症例数330例)。本臨床試験の選択基準及び除外基準は、表4のとおりであった。

表4 選択基準及び除外基準

選択基準
1. 経静脈 ICD システムが植込まれていない患者に適応される基準 登録時に発表されている最新の米国心臓病学会/アメリカ心臓協会/米国不整脈学会ガイドラインにおいて、ICD 植込みに関するクラス I、クラス IIa 又はクラス IIb の適応/推奨を満たしている。 2. 経静脈 ICD システムが植込まれている患者に適応される基準 現在植込まれている経静脈 ICD システムの交換又は修正が必要である。 3. 年齢が18歳以上 4. 術前の患者スクリーニングツールを用いた心電図スクリーニングに適合する。
除外基準
1. 試験を完了する等、試験の要求事項を遵守する被験者の能力を妨げる条件がある。 2. 妊娠中又は授乳中の女性及び試験中に適切な避妊措置をとる意思のない閉経前の女性 3. 事前に治験依頼者から書面による同意を得ずに他の臨床試験に参加している。 4. 重篤な疾病があり、余命が1年未満である。 5. 患者が経静脈 ICD システムの候補者でない場合を除き、抗頻拍ペーシングで確実に停止することができる、自発的かつ頻繁に再発する VT がある。 6. 左胸部に心外膜パッチ又は皮下電極がある。 7. 単極ペースメーカ又は単極ペーシングに戻るデバイスが植込まれている。 8. Cockcroft-Gault 計算式による糸球体濾過量が 29 mL/min 以下と推定される重度腎機能障害がある。

登録した330例のうち植込み手技を受けた321例が安全性解析対象集団とされ、このうち314例に本品が植込まれ、293例が本試験への参加を継続した。植込み手技が施行された321例のうち17例(急性期誘発VFコンバージョン^vテスト^{vi}未完了又は未実施)を除く304例が有効性解析対象集団とされた。本品植込み後に参加を中止した患者は21例であった(本品摘出11例、死亡8例、同意撤回及び心臓移植各1例)。94.7%(304/321例)で医療用画像診断装置を使用せずに手技を終了した。20 年 月 日データカットオフ時点での平均フォローアップ期間は330日で、範囲は17～715日(中央値330日)であった。植込まれた全患者の累積フォローアップ期間は3,410か月であった。

^v VT/VF を正常洞調律に戻すため除細動ショック等の治療を行うこと。

^{vi} 植込み手技から退院までに実施した、誘発したVFに対するコンバージョンテスト

主要有効性評価項目は、植込み手技から退院まで実施した急性期誘発 VF コンバージョン成功率^{vii}であった。「成功」の定義は、同じ極性で 4 回テストを行い、そのうちコンバージョンが 2 回連続することとされた。急性期誘発 VF コンバージョンは 100% (304/304 例、95%信頼区間 (Clopper-Pearson 法) 98.8~100%) で成功し、95%信頼区間下限の 98.8%は、性能目標の 88%を上回っていた。なお、感度解析として、急性期 VF コンバージョンテストを受けたすべての患者のうち、テストを完了しなかったがショックの失敗が 1 回以上ある患者 11 名を失敗とみなしたところ、VF コンバージョン成功率は 96.5% (304/315 例、95%信頼区間 (Clopper-Pearson 法) 93.8~98.2%) となり、95%信頼区間下限の 93.8%は性能目標 88%を上回っていた。

急性期誘発 VF コンバージョンテストでは、誘発された VT/VF のうち 99.9% (808/809 件) は適切に検出され治療されたが、809 件のうち 1 件はアンダーセンシング^{viii}後の VF 誘発テストで VF を感知したもののコンバージョンされず、最終的に退院前にシステムが摘出された。調査の結果、VF 時の振幅が周期的に変動したことによりアンダーセンシングが起こったとされた。

また、検査・観察項目として、試験期間中に記録された全ての自発性の VT/VF エピソードのコンバージョン成功率^{ix}が設定され、本品が植込まれた 314 例において自発性 VT/VF エピソードが収集された。不連続発生 (24 時間以内に記録された VT/VF が 3 回未満) は 38 件 (21 例) あり、本品により 97.4% (37/38 件) がコンバージョンされ、38 件のうち 1 件は自然停止であった。VT/VF ストーム (24 時間以内に記録された VT/VF が 3 回以上) は 4 件 (2 例) あり、本品により 75.0% (3/4 件) がコンバージョンされた。4 件のうち 1 件は本品によるコンバージョン後すぐに VT/VF を再発して、コンバージョンを繰り返したことから最終的に体外除細動によりコンバージョンされた。

さらに、検査・観察項目として、慢性期誘発 VT/VF コンバージョン成功率^xが設定された。一部の施設において、最初の本品植込み試験中に VT/VF を誘発することができた症例を対象に、植込み後 150 日以上経てから、慢性期誘発 VT/VF コンバージョンテスト^{xi}が行われた。対象とされた 78 例のうち逆極性のテスト^{xii}を行わなかった 3 例を除く 75 例のうち 72 例で VT/VF がコンバージョンされた (成功率 96.0%、95%信頼区間 (Clopper-Pearson 法) 88.8~99.2%)。また、不成功とした 3 例は 65 J の電気ショックではコンバージョンされなかったものの、80 J ではコンバージョンされた。

^{vii} 植込み手技から退院までに誘発した VF に対してコンバージョンテストを行い正常洞調律に戻した割合

^{viii} デバイスが自己心拍を認識できないこと。

^{ix} 自然発生した VT/VF に対してコンバージョンテストを行い正常洞調律に戻した割合

^x 植込み後約 6 か月の来院時 (植込み後 150 日以上) に誘発した VT/VF に対してコンバージョンテストを行い正常洞調律に戻した割合

^{xi} 植込み後約 6 か月の来院時 (植込み後 150 日以上) に実施した、誘発した VT/VF に対するコンバージョンテスト

^{xii} コイル電極を一極、パルスジェネレータを+極として実施したコンバージョンテスト (標準極性はコイル電極+極、パルスジェネレーター極)

慢性期誘発 VT/VF コンバージョンテストでは、誘発された VT/VF のうち 98.9% (89/90 件) は適切に検出され治療されたが、90 件のうち 1 件では除細動の開始が遅延し、体外除細動が必要となった。検出ベクトル^{xiii}を変更し、誘発 VT/VF コンバージョンテストを実施したところ、VF の検出と治療が行われた。本品による電気ショックの送出が体外除細動を与える直前にあったことが記録されていた。

急性期誘発 VF コンバージョンテスト及び慢性期誘発 VT/VF コンバージョンテストで持続性 VT/VF が誘発され、本品により 65 J ショックを送出した 839 件の VT/VF を対象に治療までの時間を測定したところ、平均時間±標準偏差は 14.6±2.9 秒、範囲は 9.6~29.7 秒であった。ショック後ペーシング（ショック後最大 30 秒間、デマンドモードにおいて実施される 50 ppm (pulses per minute) のペーシング）は、728/733 件（急性期 654 件、慢性期 74 件）で「オン」にプログラムされた。自己心拍数が 50 bpm (beats per minute) 未満であった 184 件全例において、ショック後ペーシングが適切に送出された。自己心拍数が 50 bpm 以上であった 543/544 件では、ショック後ペーシングは適切に抑制された。544 件のうち 1 件では、異所性心拍のアンダーセンシングによりペーシングが不適切に送出されたが、これに伴う臨床事象はなかった。

主要安全性評価項目は、180 日後のタイプ I 合併症非発生率とされ、タイプ I 合併症は、「患者に生じたあらゆる好ましくない医学的事象のうち、本品によって生じたものかつ侵襲的介入があったもの」と定義された。タイプ I 合併症を発現した症例の累積数は 3 件（オーバーセンシング^{xiv}による不適切なショック 2 件及び電池早期消耗 1 件）であった。Kaplan-Meier 推定値（以下「K-M 推定値」という。）は 99.0%、95%信頼区間下限（両側 Peto 法）は 97.9%であり、性能目標の 79%を上回った。

本臨床試験においては、被験機器との因果関係に関わらず、被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的事象を「臨床事象」と定義した。全ての臨床事象の発現割合は 43.3%

（139/321 例、211 件）であった。2%以上認められた事象は、オーバーセンシングによる不適切なショック 7.8%（25/321 例）、不快感^{xv} 6.9%（22/321 例）、心房細動/粗動 5.6%（18/321 例）、上室性頻拍（以下「SVT」という。）による不適切なショック 5.0%（16/321 例）、切開部/表在感染 4.4%（14/321 例）、医薬品に対する有害反応 2.5%（8/321 例）及び心不全の発症/心不全の悪化 2.2%（7/321 例）であった。本品に起因した臨床事象の発現割合は 12.1%

（39/321 例、47 件）であった。事象の内訳は、オーバーセンシングによる不適切なショック 7.8%（25/321 例）、不快感^{xv} 3.4%（11/321 例）、本品 1 とプログラマとの通信不能及び電池早期消耗^{xvi}がそれぞれ 0.6%（2/321 例）並びに植込み部位のしびれ及び皮下気腫がそれぞれ

^{xiii} デバイスが心拍を検出する方向

^{xiv} デバイスが自己心拍以外を自己心拍として認識してしまうこと。

^{xv} 植込み部位、切開創、胸郭、ブラジャーのひもの部分の痛みを含む違和感等が報告された。

^{xvi} 植込みから電池寿命末期までの予測電池寿命が約 5 年のところ、1 件は約 1 年後に電池寿命末期に達した。1 件は約 1 か月後に推奨交換時期に達した。

れ 0.3% (1/321 例) であった。死亡は臨床事象に含めず、死亡事象とされ 8 例 (播種性血管内凝固症候群 1 例、突然死 1 例^{xvii}、呼吸不全・敗血症ショック・多臓器不全 1 例、自宅での自然死 1 例、心不全 1 例、死因不明 1 例、膵炎の可能性・大腸炎・栄養不良・腸閉塞・錯乱・尿路感染症の悪化 1 例及び急性心筋梗塞 1 例) が報告された。

本品を摘出した症例は 11 例 (感染 4 例、オーバーセンシング 2 例、VF 治療の遅延 1 例、電池早期消耗 1 例、心再同期療法の必要性 1 例、オーバードライブペーシング^{xviii}の必要性 1 例及び被験者の希望 1 例) であった。

未知の本品 1 関連の有害事象は 1 例で報告された。本品からの連続警報音を認め、イントロゲーション^{xix}及びマグネットによるリセットができなかったため、別の本品 1 と交換された。返却された機器を分析した結果、本品 1 のフラッシュメモリが初期化されていなかったことが原因と判明した。本現象は、バージョン 2.1.135 又はそれ以前のバージョンのファームウェアをフィールドでバージョン 2.3.308 に更新した本品 1 が、選択交換指標に達するか、又は充電時間が 20 秒を超える場合に発生することが分かった。そこで、その対策として、フラッシュメモリを初期化するソフトウェアをリリースするとともに、新規に使用される本品には、フラッシュメモリを製造工程で初期化した新しいバージョンのファームウェアを搭載する是正措置が実施された。

また、本品 1 において、電池内のカソードの位置が不適切であるために電気回路が内部短絡 (ショート) してしまい、5 年間の電池寿命より前に停止する可能性のある機器があることが判明したため、Cameron Health 社は安全性勧告を発出し、試験実施医療機関の治験審査委員会及び臨床試験担当医師に連絡した。その後、設計変更により絶縁体の形状を変更し、電池を作製する工程でカソードの位置を調整する部品を追加し、さらに X 線写真を調べカソードの位置を確認する検査を追加する是正措置が行われた。

【S-ICD システム臨床試験：E 版】(20 年 月 日～20 年 月 日データカットオフ) (参考資料)

登録した 330 例のうち 321 例が植込み手技を受け (安全性解析対象集団)、314 例に本品が植込まれた。植込み手技が施行された 321 例のうち 17 例 (急性期誘発 VF コンバージョンテスト未完了又は未実施) を除く 304 例が有効性解析対象集団とされた。本品植込み後に参加を中止した患者は 29 例であった (本品摘出 15 例、死亡 11 例、同意撤回、追跡不能及び心臓移植各 1 例)。20 年 月 日データカットオフ時点での平均フォローアップ期間は 661 日、範囲は 17～1012 日 (中央値 659 日) であった。植込まれた全患者の累積フォローアップ期間は 6,815 か月であった。

^{xvii} 肺炎患者の昼寝中の突然死

^{xviii} 自己調律より速いレートでペーシングすること。

^{xix} パルスジェネレータから保存データを読み込む又はパルスジェネレータの設定を行うことを目的に、パルスジェネレータとプログラマとの交信を確立すること。

主要有効性評価項目及び主要安全性評価項目の結果は、C 版と同一であり、急性期誘発 VF コンバージョン成功率は 100% (304/304 例)、180 日後のタイプ I 合併症非発生率の K-M 推定値は 99.0%であった。

全ての臨床事象の発現割合は、C 版と比較して 15 例、46 件増加し、48.0% (154/321 例、257 件) であった。なお、2%以上認められた事象は、オーバーセンシングによる不適切なショック 9.0% (29/321 例)、不快感 7.2% (23/321 例)、SVT による不適切なショック 5.9% (19/321 例)、心房細動/粗動 5.6% (18/321 例)、切開部/表在感染 4.4% (14/321 例)、心不全の発症/心不全の悪化 3.4% (11/321 例) 及び医薬品に対する有害反応 2.5% (8/321 例) であった。死亡例は 11 例であり、死因は C 版の 8 例に加えて、末期肺癌、急性腎不全及び呼吸不全並びに急性広範心筋梗塞であった。本品の摘出は 15 例で行われ、C 版の 11 例に加え 4 例が摘出となった。摘出理由は、C 版の 11 例に加えて心臓移植、CRT-D 植込み、不快感及びびらんであった。未知の機器関連の有害事象は、C 版から追加はなかった。

<総合機構における審査の概要>

総合機構は、以下の点を中心に審査した。

(1) 本品の臨床的位置づけについて

申請者は、本品の臨床的位置づけについて以下のように説明した。本品の治療目的は致死的な心室性頻拍性不整脈に対し除細動治療を施すことであり、この点は経静脈 ICD と同一である。しかし、本品は経静脈 ICD が有する通常の徐脈ペーシング機能及び ATP 機能を有さないことから、症候性徐脈を有する患者又は ATP により停止する可能性のある心室性頻拍 (単形性) が自発的かつ頻回に発現する患者には適さない。一方、残留した経静脈 ICD リード等のために静脈アクセスが困難な患者や感染症の治療のために経静脈 ICD が使用できない致死的な心室性頻拍性不整脈を有する患者は、本品の適応になる。

また、申請者は、申請時に本品の使用目的、効能又は効果を、「本パルスジェネレータは、心室性頻拍性不整脈による心臓突然死の危険性の高い患者に適用される植込み型除細動器 (ICD) である。本パルスジェネレータは、皮下植込み型電極 (リード) と併用することにより心電図 (ECG) を監視し、頻拍を検出する。頻拍を検出した場合には、除細動機能により除細動ショック治療を行う。」としていたが、審査の過程で、本品の特徴、欧州及び米国での使用目的等に基づき、「ただし、症候性徐脈、抗頻拍ペーシングが有効な心室性頻拍性不整脈が自発的かつ頻回に発現する患者を除く。」を追記すると説明した。

申請者は、本品の適応患者の選択に当たって、「患者スクリーニングツール」を使用することとしており、その妥当性に関して以下のように説明した。患者スクリーニングツールを用いた検出アルゴリズムは動物試験を基に設計されている。ヒトでの適応に関しては、実症例から収集された心電図記録ライブラリーを用いて、本品と経静脈 ICD で用いられている除細動機能のアルゴリズム 3 種の頻脈性不整脈の判別能を比較した結果が報告されて

いる³。報告では、シングルゾーン設定（VF $\geq$ 170 bpm）の時は、本品、シングルチャンバー経静脈 ICD 及びデュアルチャンバー経静脈 ICD の心室性頻脈性不整脈の検出の感度は全て 100%であった。また、デュアルゾーン設定（VT $\geq$ 170 bpm、VF $\geq$ 240 bpm）の時は、本品、シングルチャンバー経静脈 ICD 及びデュアルチャンバー経静脈 ICD の感度は 100%、99.3%及び 100%であった。一方、上室性不整脈との識別能の検証はデュアルゾーン設定（VT $\geq$ 170 bpm、VF $\geq$ 240 bpm）で実施され、特異度は 98.0%（本品）、76.7%（シングルチャンバー経静脈 ICD。範囲：64.0～92.0%）、68.0%（デュアルチャンバー経静脈 ICD。範囲：32.7～89.8%）であった。以上の報告より、VT/VF を適切に検出できると考える。

総合機構は、本品は経静脈 ICD と同様に植込み型除細動器が必要とされる患者に使用される機器であると考えた。しかし、本品は ATP 機能を有さないこと、心房電極が存在しないため上室性頻拍性不整脈と心室性頻拍性不整脈の鑑別が QRS 波の形態にのみ依存すること、患者スクリーニングツールに合致した心電図の患者のみが適応となること等、適用を検討する際に注意すべき点があると考えた。よって、本品の特徴及び本品の安全性の注意点について臨床現場に十分に情報提供し、医師への事前のトレーニングを実施する必要があると考えた。

一方で、総合機構は、リードも含めたシステム全体が皮下に植込まれることから、経静脈 ICD リードを挿入する血管の閉塞等によって経静脈 ICD が困難な患者においても使用できる可能性があり、本品は、本邦の臨床現場において意義のある治療選択肢の 1 つになり得ると考えた。

また、総合機構は、本品の変更後の使用目的案について、海外同様、本品で対応困難な不整脈を除外する旨の記載をしたことは妥当と考えた。また、患者スクリーニングツールに関しては、本品の検出アルゴリズムは動物試験から作成したものであること、申請者の引用文献による考察も、誘発された頻拍性不整脈 96 エピソード（心室性 46 件及び上室性 50 件）の限定的なデータを用いた評価であることから、設定根拠の妥当性が十分であるとまではいえないと考えた。しかし、患者スクリーニングツールを用いて患者選択をした上で行われた本臨床試験により本品の有効性及び安全性が評価されたことから、上市後も患者スクリーニングツールを用いた患者選択を行うことは妥当と判断した。

(2) 海外臨床試験成績に基づいて審査を行うことについて

本品について、国内臨床試験は実施されておらず、本申請では、海外で実施された臨床試験成績に関する資料のみが提出された。

申請者は、内因性民族学的要因について、心室性頻脈性不整脈の基礎疾患の割合や体格には国内外差があると考えるが、体格差が有効性に与える影響や皮下に植込むことによる安全性への影響はなく、外因性民族学的要因については、本品にかかる医療環境にも差はないと説明した。

総合機構は、本品全体が皮下に植込まれること、本品 1 の寸法（幅×高さ×厚さ）は 78.2

×65.5×15.7 mm、質量は 145 g であり、側胸部に植込まれること等から、比較的体格の小さな日本人に本品を植込む場合に、植込み部位関連の合併症等が欧米人よりも発現しやすい可能性を危惧し、申請者にさらなる説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本臨床試験に組み入れられた症例の体格は、身長（平均値±標準偏差）174.3±10.2 cm、体重 90.5±25.2 kg、BMI 29.7±7.2 kg/m²であった。体重別の臨床事象発現率（発現率が 5%以上、又は重篤例が 2 例以上）を検討したところ、表 5 に示す結果であった。体重が 50 kg 以下であった 5 例では、いずれも何らかの臨床事象を認めた。認められた臨床事象は、不快感、オーバースセンシングによる不適切なショック、SVT による不適切なショック、感染（腸炎）及びケロイドであった。日本人の平均的な体格（70 歳以上の男性は身長 161.4 cm 及び体重 60.4 kg、70 歳以上の女性は身長 147.4 cm 及び体重 49.7 kg（平成 23 年国民健康・栄養調査報告））が含まれる被験者群と、それ以上の体格の被験者群と比較して体格差による臨床事象の発生率や重篤度に偏りはなく、安全性への影響は認められなかったことから、海外の注意喚起に加えて注意喚起すべき内容はないと考える。

表 5 体重別の臨床事象発現率（発現率が 5%以上、又は重篤例が 2 例以上）

臨床事象名	体重 (kg)				
	～ 50 (5 例)	50～65 (40 例)	65～80 (77 例)	80～95 (84 例)	95 ～ (115 例)
心房細動/粗動	-	-	6 (7.8%)	7 (8.3%)	-
不快感	2 (40.0%)	5 (12.5%)	-	7 (8.3%)	-
切開部の治癒が不十分/長期化	-	2 (5.0%)	-	-	-
オーバースセンシングによる不適切なショック	1 (20.0%)	6 (15.0%)	-	2 (2.4%) 重篤 7 (8.3%)	8 (7.0%)
SVT による不適切なショック	1 (20.0%) 重篤	2 (5.0%)	-	-	6 (5.2%)
切開部/表在感染	-	3 (7.5%)	4 (5.2%)	-	-
感染	1 (20.0%)	-	-	-	-
ケロイド	1 (20.0%)	-	-	-	-
失神前状態/眩暈/息切れ/錯乱	-	2 (5.0%)	-	-	-
システム感染	-	-	-	-	2 (1.7%) 重篤

総合機構は、日本人患者の平均的な体格を考えると、本臨床試験に組み入れられた患者の体重分布は日本で適用対象となる患者の体重分布とは異なる可能性があると考えた。本臨床試験には、日本人の平均的な体格の患者も含まれていたが、本臨床試験で日本人患者よりも大柄な患者が主な対象とされたことは、本臨床試験成績の解釈に当たって留意すべきである。一方、本臨床試験において本品の有効性及び安全性については示されており、VT/VF に対する除細動の原理に基づき本邦においても本品の有効性は海外と同様に期待できると考えられること及び低体重患者において重篤な有害事象が高率に発現するとの結果

は得られていないことから、本臨床試験成績に基づいて審査することは妥当であると判断した。しかし、植込み手技の安全性、植込み位置に関連した有害事象、植込み部位局所の皮膚障害、感染等に関しては、体格差により、海外と比較して本邦でリスクが高まる可能性、また、本邦で特に必要な注意点が存在する可能性がある。よって、使用成績評価において、日本人患者における安全性について引き続き検討を行う必要があると判断した。

(3) 本品の有効性について

本臨床試験では、主要有効性評価項目である急性期誘発 VF コンバージョン成功率は 100% (304/304 例、95%信頼区間 (Clopper-Pearson 法) 98.8~100%) であり、その 95%信頼区間下限の 98.8%はあらかじめ設定した性能目標の 88%を上回った。また、検査・観察項目である慢性期誘発 VT/VF コンバージョン成功率は 96.0% (72/75 例、95%信頼区間 (Clopper-Pearson 法) 88.8~99.2%)、自発性 VT/VF コンバージョンに関する不連続発生のエピソードのコンバージョン成功率は 97.4% (37/38 件)、VT/VF ストームは 75.0% (3/4 件) であった。

申請者は、性能目標の 88%の妥当性について、以下のように説明した。主要有効性評価項目の性能目標を設定するにあたり、機器の一般的な情報 (製品カテゴリ、販売名、申請者等)、使用目的、禁忌、臨床試験の概要等について FDA が公開している 38 報の Summary of Safety and Effectiveness (以下「SSED」という。) 及び文献から、過去に実施された経静脈 ICD の臨床試験等の初回コンバージョン成功率及び誘発 VT/VF に対する誘発性又は自発性コンバージョン成功率が含まれる、SSED 4 報及び文献 2 報を選択した。不整脈数の合計は 3,882 エピソードで、コンバージョン率の加重平均は 89.1%、標準偏差は 4.4%であり、加重平均に基づき性能目標を 88%とした。

総合機構は、本臨床試験において主要有効性評価項目とされた「急性期誘発 VF コンバージョン成功率」の性能目標について、性能目標の設定に用いられた SSED 及び文献の除細動に成功したと判断する対象の VT/VF には、急性期に誘発されたものでないものも含まれており、本臨床試験の性能目標としては必ずしも妥当とはいえないと考えた。しかし、主要有効性評価項目の成績が事前に設定した 88%という性能目標を上回ったうえ、実際に得られた成功率が 100% (304/304 例) であったことから、本品の植込み急性期の有効性は示されていると考えた。

また、自発性 VT/VF コンバージョンについて、自然停止した 1 件及び VT/VF ストームの 1 件を除くエピソードが本品によりコンバージョンされていることから、本臨床試験においては植込み慢性期の有効性について大きな問題は示されていないと考えた。

以上より、総合機構は、本臨床試験成績より本品の有効性は示されており、VT/VF に対する除細動の原理に基づき本邦においても本品の有効性は海外と同様に期待できると考えた。

(4) 本品の安全性について

1) 臨床試験における主要安全性評価項目について

本臨床試験では、主要安全性評価項目である 180 日後のタイプ I 合併症非発生率は 99.0%、95%信頼区間下限 (Clopper-Pearson 法) は 97.9%であり、あらかじめ設定した性能目標の 79%を上回った。主要安全性評価項目のタイプ I 合併症とされた事象は 3 件であり、オーバーセンシングによる不適切なショック 2 件及び電池早期消耗 1 件であった。

申請者は、主要安全性評価項目の性能目標の妥当性について以下のように説明した。SSED 12 報及び文献 3 報から米国既承認の経静脈 ICD の合併症非発生率のデータを収集した。症例数の合計は 5,359 例で、合併症非発生率の加重平均は 79.0%、標準偏差は 8.6%であり、これらの値に基づき性能目標を 79%とした。

総合機構は、主要安全性評価項目を本品に起因して侵襲的な処置が必要となった臨床事象と設定したことについて、特に注意すべき事象を評価したという観点からは理解できると考えた。しかし、経静脈 ICD の SSED 及び文献を用いて設定した性能目標については、参考とされた文献等には定義が異なる合併症の文献も含まれており、妥当性の判断は困難と考えた。しかし、本臨床試験で実際に観察された事象は、経静脈 ICD においても観察される事象であり、本品特有の事象は認められなかった。したがって、安全性については、本臨床試験で認めた事象の内訳、重篤度及び発現割合を確認し、総合的に評価を行うこととした。審査において注目した事象について、以下の 2) ～4) に記す。

2) 不適切作動について

本臨床試験において、不適切作動の発現割合は 12.8% (41/321 例、51 件、平均追跡期間 330 日) であった。原因別の不適切作動の発現割合は、SVT が 5.0% (16/321 例、21 件)、オーバーセンシングが 7.8% (25/321 例、30 件) であった。

申請者は、不適切作動について以下のように説明した。本臨床試験における不適切作動の発現割合は、経静脈 ICD の大規模試験である MADIT II 試験のサブ解析では 11.5% (83/719 例) で不適切作動を認めたこと⁴、別の大規模臨床試験である PainFREE Rx II スタディでは 582 例が登録され 15%で不適切作動を認めたこと (平均観察期間 11 か月)⁵、及び DEFINITE スタディでは 21.4% (49/229 例) で不適切作動を認めたこと (平均観察期間 29 か月)⁶から、経静脈 ICD と同程度と考えた。また、本品の海外市販後の EFFORTLESS レジストリでは 7% (32/456 例) で不適切作動を認めた (平均観察期間 18 か月)⁷。また、本臨床試験における不適切作動の好発因子については、被験者の原疾患、調律障害の有無、環境因子等を検討したが、それらに関して不適切作動の好発条件等は確認できなかった。SVT による不適切作動は、デュアルゾーン設定の患者集団で 3.1%、シングルゾーン設定の患者集団で 10.2%であり、デュアルゾーン設定の患者集団で少なかった。また、オーバーセンシングによる不適切作動も、デュアルゾーン設定の患者集団で 6.1%、シングルゾーン設定の患者集団で 13.9%と、デュアルゾーン設定患者で少なかった。よって、デュアルゾーンを設定する

ことが不適切作動の回避に有効である可能性が示唆された。

総合機構は、本品使用時の不適切作動について以下のように考えた。本臨床試験において、不適切作動を 12.8%と比較的高頻度に認め、不適切作動による患者への負担が予想されることから、十分注意が必要である。一方で、本臨床試験における本品の不適切作動の発現割合は、経静脈 ICD と比較して高率であるとは判断できない。また、本品のレジストリでの不適切作動の発現割合も考慮すると、臨床的に許容可能と判断した。しかしながら、本品は、心房電位を測定できないため、心房電位を利用した鑑別は不可能であり、QRS 波の形態に基づいて SVT と心室性頻拍性不整脈の鑑別を行うため、原理的にも SVT によるオーバーセンシングには十分注意すべきである。申請者が考察したデュアルゾーン設定の有用性については、一律に推奨すべきとまでは判断できず、患者毎に事前に臨床的に記録された頻脈の特徴等に基づいた適切なゾーン設定がされることが望ましいが、デュアルゾーン設定の患者で不適切作動が少ない傾向にあったとの本臨床試験結果については、トレーニング等で情報提供するよう申請者に求めた。

申請者は、本臨床試験の結果に関して適切に情報提供するとした。

3) 植込み手技及び植込み位置について

総合機構は、本品 1 及び本品 2 がいずれも皮下に植込まれるとの特徴を有することから、植込み手技の安全性に関して説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。植込み手技日に発現した臨床事象は、心房細動/粗動 2.8% (9/321 例)、医薬品に対する有害反応 1.3% (4/321 例)、電極の位置が最適でない 0.3% (1/321 例)、急性低酸素性呼吸不全 0.3% (1/321 例)、脳卒中 0.3% (1/321 例)、低血圧 0.3% (1/321 例)、良性前立腺肥大の悪化 0.3% (1/321 例) であった。手技時の出血、疼痛、血腫の報告はなかった。心房細動/粗動及び脳卒中は誘発テストに関連しており、医薬品に対する有害反応等は、手技時の麻酔や鎮痛剤の投与に関連したと考えられることから、経静脈 ICD の植込み時や誘発テスト実施時と同様の注意を行うことにより、植込み手技の安全性を確保できると考える。

総合機構は、本品は不適切な位置にある場合、適切な除細動が行えないおそれがあるため、植込み位置に関する有害事象について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本臨床試験において、本品 1 又は本品 2 の位置が「最適ではない^{xx}」とされた症例は 5 例 5 件（本品 1 では 1 例 1 件、本品 1 及び本品 2 では 3 例 3 件、本品 2 では 1 例 1 件）であった。5 例のうち、3 例は誘発 VF を確実にコンバージョンすることができないことで判明し、1 例は X 線撮影により判明した。また、1 例は植込み後 7 日時点で医師が位置を確認し、最適でないと判断した。5 例は、身長 182.9～195.6 cm、

^{xx} 「最適ではない」とは、臨床事象の原因として医師が「最適でない位置」と記載した場合や、機器の留置位置の修正により臨床事象が消失した場合を指す。

体重 97.5～153.3 kg であり体格が大きい傾向があったが、事象との関係を特定するには至らなかった。また、本品 1 又は本品 2 の「移動」を認めた症例は 3 例 4 件（本品 1 では 1 例 1 件、本品 2 では 3 例 3 件）であった。本品 2 の移動を認めた 2 例（このうち 1 例は後日、本品 1 の移動も認めた。）は同一の治験施設で発現したが、この施設では、取扱説明書とは異なる位置にスーチャスリーブが留置されたため移動したと考えられた。他の 1 例は遠位先端の縫合糸の結び目が緩んだために移動したと考えられる。いずれの症例も移動による不適切作動やコンバージョン不成功は起こらなかったが、3 例全例で再留置が行われ、いずれの症例においても再留置後の VT/VF のコンバージョンの不成功は認めず、再移動は起こらなかった。以上のように、本品 1 及び 2 の位置に関する有害事象の発現は高率ではないと考える。当該事象が発現しやすい背景因子の特定には至らないが、位置が最適ではないとされた症例の体格を考慮し、体格が大きい患者では必要に応じて胸部 X 線撮影による植込み位置の確認をするよう注意喚起を追加する。また、植込み手技が関連する可能性が否定できないことから、植込み予定医師を対象とした植込み手技に関するトレーニングを実施する。

総合機構は、植込み手技及び植込み位置に関する臨床事象について以下のように考えた。本品の植込み手技は、本品 1 及び本品 2 がいずれも皮下に留置される特徴があり、植込み位置の決定方法も含めて新規性があること、植込み位置の不適性及び移動に関する有害事象が認められていることから、適切な固定を含めた有効かつ安全な手技を行うことが重要である。したがって、本品の植込みを行う医師に対する適切な植込み手技に関する事前のトレーニングが必要である。また、植込み後も本品の位置を確認することが重要と考えられるが、本品の移動に関する因子は本臨床試験成績からは特定できていないことから、大柄な患者に限らず、全ての患者で留意していくことが必要と考え、申請者に注意喚起を求めた。さらに、本臨床試験に組み入れられた患者は、日本人患者よりも大柄な患者が多かったと考えられ、欧米人よりも皮下脂肪が少ない傾向にある日本人において本品の植込み手技の安全性や植込み位置に関する有害事象の発生リスクが欧米人よりも高まる等の問題が生じる可能性がある。そのため、本品の植込み手技及び植込み位置に関する有害事象等については、使用成績評価において情報収集を行い、新たに得られた知見があれば、適切に医療現場に情報提供する必要があると判断した。したがって、申請者に、植込み手技に関する事前のトレーニングの実施、植込み手技及び植込み後の本品の位置に関する注意喚起、及び使用成績評価について対応を求めた。

申請者は、総合機構が求めたトレーニングを実施し、本品の位置に関する注意喚起を行うとした。また、使用成績評価で情報収集し得られた知見を適切に臨床現場に提供するとした。

4) 感染について

本臨床試験において、システム感染及び切開部/表在感染（以下「感染症」という。）の発

現割合は 5.6% (18/321 例、18 件) であった。原因別の感染症の発現割合は、摘出を必要とするシステム感染が 1.3% (4/321 例、4 件)、摘出を必要としない切開部/表在感染が 4.4% (14/321 例、14 件) であった。心内膜炎又は血流感染は認めなかった。

申請者は、感染症について以下のように説明した。本臨床試験における感染症の発現割合は、PainFree SST 試験において、経静脈 ICD では植込み後 1 か月以内の感染が 2.6% (3/114 例) と報告されていること、また、経静脈 ICD 又は CRT-D では手技後 12 か月以内の感染が 2.4% (6/246 例) と報告されていること⁸、米国心臓協会の科学的声明では ICD 感染は 7% 未満と報告されていること⁹、申請者の既承認 CRT-D の使用成績調査では 2.6% (15/582 例) と報告されていることから、経静脈 ICD と比較して特段高いものではない。さらに、経静脈 ICD リードの感染時は、開心によるリード抜去術が行われる場合があるが、本品は皮下に植込むため、開心による抜去術は必要なく、抜去に伴う血管損傷等の重篤な合併症の発現リスクが低いと考える。また、本臨床試験では、感染による摘出 4 例の発現を受け、是正措置及び予防措置による調査を実施した。調査の結果、報告された感染事例の原因は特定されなかったため、本品の植込み術における感染症の発現がなかった本品の植込み術の経験豊富な医師に、植込み手技について詳細な聞き取り調査を行った。得られた提言をもとに、剃毛、体位及び切開部のマーク、術野の処置並びにドレーピングに関する内容をトレーニングに追加した。また、本臨床試験におけるすべての臨床事象について、試験初期とそれ以降の発現状況を比較するため、試験初期の成績を適切に反映する最小の例数であり、かつ発現頻度が相対的にまれな臨床事象に関しても統計学的に有意な比較が可能な例数であると判断した、最初の 3 分の 1 (107 例) と残りの 3 分の 2 (214 例) で比較することにした。全感染事象は、最初の 3 分の 1 で 11.2% (12/107 例)、その後の 3 分の 2 の症例では 2.8% (6/214 例) であり、摘出を必要とするシステム感染の 4 例は、いずれも組み入れ数の最初の 3 分の 1 の症例に含まれていた。上記のトレーニングは最初の 3 分の 1 に含まれており、上記のトレーニングにより感染症が減少したと考える。以上のように、本品の感染症の発現割合は特段高いものではないこと、トレーニングにより感染症が減少したと考えられること等から、本品での感染症の発現割合は臨床的に許容可能と考える。また、本邦においても同様の内容のトレーニングを実施する。

総合機構は、本品の感染リスクについて以下のように考える。本臨床試験で発現した感染症の発現割合は、経静脈 ICD と比較して低いとは判断できないが、全身感染に至った症例は認めていないこと、本品は全体が皮下に植込まれるシステムであり感染発現時のリスク及び摘出に伴うリスクが既存の経静脈 ICD より低いことが期待される点を考慮すると、現時点では、感染症の発現割合が許容できないほど高いとはいえない。一方で、感染回避のための注意喚起を海外と同様に行うことは重要であり、本邦でも適切に注意喚起する必要がある。また、日本では、体格の影響で、本品の皮膚表面への露出リスクが欧米人よりも高まること等の問題が生じる可能性があるため、使用成績評価の中で、本品植込みに伴う植込み部位局所の有害事象や感染の発現割合、感染を発現した症例の患者背景及び感染

の原因等について、適切に情報収集される必要があると判断し、これらについて申請者に対応を求めた。

申請者は、総合機構が対応を求めた注意喚起を行うとした。また、使用成績評価で情報収集し得られた知見を適切に臨床現場に提供するとした。

以上より、総合機構は、本品の安全性について総合的に評価を行った結果、臨床的に許容可能と判断した。

(5) 市販後の安全対策及び使用成績評価について

1) 市販後の安全対策について

総合機構は、本品の適用を判断するに当たって、経静脈 ICD が有する通常の徐脈ペーシングや ATP 機能を有さない点に注意した上で、患者スクリーニングツールを用いた評価が必要である等の新たな注意点があること、本品の植込み手技は既存の経静脈 ICD 及び経静脈 ICD の心内リードの植込みと異なっていること等から、本品の使用にあたっては、医師へのトレーニング及び適切な施設選択が必要と考えた。

申請者は、本品を植込む医師及び施設の制限について以下のように説明した。医師への事前のクラスルームトレーニング、植込み手技の必要に応じた見学及び初期植込み時における社員の立ち会いを予定している。クラスルームトレーニングでは、シミュレーションを含む基本的な植込み手技、植込み時の誘発試験方法、フォローアップ方法、不整脈検出アルゴリズム及び植込み前の心電図スクリーニング方法についてトレーニングを行い、テストにて習熟度も確認することを予定している。また、既存の経静脈 ICD と同様の施設基準を満たす施設において植込みを行うことを予定している。

総合機構は、申請者が考える医師へのトレーニング内容は、植込み手技や患者選択等に関する内容が含まれているため、おおむね妥当と考えた。また、現時点で判断できる適切な施設は、経静脈 ICD の施設基準を満たす施設がこれに相当すると考えるため、申請者の見解は妥当と考えた。また、本品の適応、使用方法等を十分に理解した医師が扱うこと、及び経静脈 ICD の施設基準を満たす施設で本品が患者に提供されるよう、添付文書において注意喚起を行うことが妥当と判断し、申請者に対応を求めた。

申請者は、植込み型除細動器の移植術・交換術及び電気生理学的検査等の十分な経験を持ち、本品の適応、原理、仕様、使用方法等について十分理解した医師が取り扱うこと、本品の植込みは、植込み型除細動器移植術の施設基準を満たす施設で行うことを添付文書で注意喚起するとした。

2) 使用成績評価について

総合機構は、本品は皮下に留置する機器であり、従来の経静脈 ICD と異なり、システム全体を皮下に留置しセンシング及びショックを行う除細動器であることから、安全性が体

格に影響される可能性があると考え、提出された本臨床試験に組み入れられた患者は、日本人患者よりも大柄な患者が多かったと考えられ、日本人の体格における安全性について十分な情報がなく、また、日本人患者に一定程度含まれる体重 50 kg 以下の低体重患者 5 例では、いずれの症例でも、重大ではないものの臨床事象を認めている。そのため、体格が小さい患者において、本品に関連する有害事象が想定外に高率に生じる、あるいは重篤化する可能性、体格が小さい患者における予想外の特定の問題が生じる可能性がある。よって、植込み手技の安全性、植込み位置に関連した有害事象、植込み部位局所の皮膚障害及び感染についての日本人における発現状況は、患者背景毎の考察や、有害事象の発現頻度の検討が行えるデータを収集した上で検討し、評価結果や評価時に得られた知見を適切に臨床現場に情報を提供する必要があると考えた。

申請者から提出された使用成績評価計画書（案）の概要を表 6 に示す。

表 6 使用成績評価計画書（案）の概要

目的	不具合の種類別の発現状況並びに品質、有効性及び安全性に関する情報の検出又は確認
予定症例数	150 症例
調査期間	3 年 (販売準備期間 9 か月、症例登録期間 15 か月、各症例の追跡調査期間 植込み手技から 6 か月、調査票の回収・チェック・解析期間 6 か月)
解析を行う項目	下記の項目についてデータを集計・解析する。 1) 症例構成に関する事項 調査実施施設数、調査票回収症例数、安全性評価対象症例数及び対象外症例の内訳、有効性評価対象症例及び対象外症例の内訳 2) 患者に関する事項 年齢、性別、身長、体重、心臓機能評価（左室駆出率、NYHA 分類等）、主な既往歴とリスク因子（心疾患既往歴、心臓突然死のリスク因子等）及び合併症（高血圧、腎疾患等） 3) 機器の設定に関する事項 ショックゾーンのレート、コンディショナルショックゾーンのレート、ショック後ペーシングの設定の有無、ゲインセッティングの値、センシング、ショックの極性及びショックリードインピーダンス 4) 手技に関する事項 植込みの目的（新規/交換）、適応、手技時間、植込み位置、既存の植込み型デバイスの有無及び植込まれた本品の情報（モデル番号及びシリアル番号） 5) 安全性に関する事項 当該機器の使用との因果関係が否定できない有害事象又は不具合 6) 有効性に関する事項 コンバージョンテストのコンバージョン率及び自発性エピソードのコンバージョン率

申請者は、症例数及び使用成績評価期間について以下のように説明した。症例数を 150 例とすることの妥当性については、感染症（システム感染及び切開部/表在感染）及び本品の植込み位置に関連した有害事象を含む、発現率 2%の副作用を 95%の信頼度で 1 例検出可能な症例数であり、この例数で植込み手技の安全性、植込み位置に関連した有害事象、植込み部位局所の皮膚障害についても背景因子別のリスクを検討できる症例数であると考え、また、使用成績評価期間については、植込み位置に関連した有害事象、植込み部位局

所の皮膚障害及び感染については、59%（41/69 件）が植込み後 30 日以内に、74%（51/69 件）が 60 日以内に発現しており、61 日以降は散発していたことから、追跡調査期間は 6 か月で妥当と考える。

総合機構は、申請者の計画について以下のように考えた。調査項目は、おおむね妥当であるが、植込み位置に関連した有害事象を適切に評価する必要があると判断した。そのため、植込み時及びフォローアップ時の本品の位置に関して、胸部 X 線検査での確認結果を情報収集できる計画とするよう申請者に対応を求めた。申請者は、植込み時及びフォローアップ時に胸部 X 線検査を実施した場合は、本品の位置確認に関する情報を収集するとした。症例数に関しては、本臨床試験において、植込み位置に関連した有害事象は 2.5%、感染症は 5.6%、手技当日の臨床事象として最も多く報告された事象は心房細動/粗動の 2.8% であり、その他の事象は特定の事象が多く観察されることはなかった。よって、本邦で、本臨床試験と明らかに異なる安全性プロファイルを認めるかどうかについては、申請者が提出した症例数で判断が可能であると予想される。さらに、各症例の追跡調査期間は、本品の使用期間は年単位となることが予想されるが、植込み手技の安全性、植込み位置に関連した有害事象、植込み部位局所の皮膚障害及び感染を評価するためには、本臨床試験と同様の 6 か月とすることは受け入れ可能である。また、この調査期間を踏まえて、使用成績評価を行う期間を 3 年とすることは、現時点で特段問題ないと判断した。

(6) 添付文書の記載内容について

添付文書の記載内容については、専門協議での議論を踏まえ、上記の論点における必要な注意喚起等を行い、現時点において特段の問題はないと判断した。

4. 承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果等

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと総合機構は判断した。

5. 総合評価

本品は、本品 1 及び本品 2 から構成される、皮下植込み型の除細動器である。本品の審査における主な論点は、(1) 臨床的位置づけ、(2) 安全性及び (3) 市販後の安全対策及び使用成績評価であり、専門協議の議論を踏まえた総合機構の判断は以下のとおりである。

(1) 臨床的位置づけ

本品は、経静脈 ICD リードのアクセス血管の閉塞等によって経静脈 ICD が使用できない患者においても使用可能であることから、本邦の臨床現場において意義のある治療選択肢の 1 つになると判断した。ただし、本品の適用に当たっては、患者スクリーニングツール

の使用が必要であること、ATP 機能を有さないこと等の留意点があることから、本品の特徴及び本品の安全性の注意点について臨床現場に十分に情報提供し、医師への事前のトレーニングを実施する必要があると考えた。

(2) 安全性

不適切作動の発現割合は、本臨床試験では、経静脈 ICD と比較して明らかに高いとの結果ではなかったが、本品が QRS 波の形態解析のみで正常波形と VT/VF を鑑別することを考慮すると、本品使用時の不適切作動には十分注意が必要であり、臨床試験で得られた知見は適切に情報提供する必要があると判断した。植込み手技の安全性については、経静脈 ICD とは異なる点があることから、植込みを行う医師に対して植込み手技に関する十分なトレーニングを実施する必要があると判断した。植込み位置に関連した有害事象に関しては、本臨床試験において植込み位置が最適ではないと判断された症例や植込み後に本品の移動が生じた症例が存在した。本品が適切な位置に留置されていることは重要と考えられるため、適切な位置への植込み及び固定、植込み後の位置に関するフォローアップについて、注意喚起するとともに、関連する有害事象の発現状況を使用成績評価において情報収集する必要があると判断した。本品植込み後の感染症の発現については、本臨床試験では経静脈 ICD と比較しても低いとはいえないが、全身感染に至った症例は認めていないこと、本品では感染発現時のリスクが経静脈 ICD より低くなることが期待されることから、許容可能と判断した。なお、本邦においては、体格の影響により、本品の皮膚表面への露出リスクが欧米人よりも高まる等、新たな問題が生じる可能性があるため、使用成績評価において情報収集を行う必要があると判断した。

(3) 市販後の安全対策及び使用成績評価

本品の適用判断にあたって経静脈 ICD とは異なる新たな注意点があること、植込み手技も経静脈 ICD とは異なることから、本品の使用にあたり、医師へのトレーニング及び適切な施設選択が必要と考えた。よって、トレーニングを受けた医師が扱うこと、及び経静脈 ICD の施設基準を満たす施設で本品が患者に提供されるよう注意喚起を行うことは妥当と判断した。

また、使用成績評価について、本臨床試験では日本人患者よりも大柄な欧米人患者が主な対象とされており、日本人患者の体格において安全性プロファイルが異なる可能性があると考えた。よって、植込み手技の安全性、植込み位置に関連した有害事象、植込み部位局所の皮膚障害及び感染について評価可能な使用成績評価計画が必要と判断した。これらの事象が検討できる規模の使用成績評価を行う期間としては 3 年を設定することが妥当と判断した。

以上の結果を踏まえ、総合機構は、使用目的については以下に示すように修正すること

とした上で承認して差し支えないと判断した。

本品 1 の使用目的

本パルスジェネレータは、心室性頻拍性不整脈による心臓突然死の危険性の高い患者に適用される植込み型除細動器（ICD）である。本パルスジェネレータは、皮下植込み型電極（リード）と併用することにより心電図（ECG）を監視し、頻拍を検出する。頻拍を検出した場合には、除細動機能により除細動ショック治療を行う。

ただし、症候性徐脈、抗頻拍ペーシングが有効な心室性頻拍性不整脈が自発的かつ頻回に発現する患者を除く。

本品 2 の使用目的

本皮下植込み型電極は、心室性頻拍性不整脈による心臓突然死の危険性の高い患者に適用される植込み型除細動器（ICD）と併用される皮下植込み型の除細動用電極（リード）である。本皮下植込み型電極は、植込み型除細動器と電氣的に接続され、心臓からの電気信号を植込み型除細動器に伝え、植込み型除細動器からの除細動ショックパルス及びペーシングパルスを送出する。

本品は、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。また、使用成績評価の対象として指定し、使用成績評価期間は3年とすることが妥当と判断した。

本件は医療機器・体外診断薬部会において審議されることが妥当であると判断する。

以上

引用文献

- ¹ An entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. Bardy GH, *et al.*, *N Engl J Med.* 2010; 363(1): 36-44.
- ² Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter defibrillator. Weiss R, *et al.*, *Circulation.* 2013; 128(9): 944-953.
- ³ Head-to-head comparison of arrhythmia discrimination performance of subcutaneous and transvenous ICD arrhythmia detection algorithms: the START study. Gold MR, *et al.*, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012; 23(4): 359-366.
- ⁴ Inappropriate implantable cardioverter-defibrillator shocks in MADIT II: frequency, mechanisms, predictors, and survival impact. Daubert JP, *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(14): 1357-1365.
- ⁵ Appropriate and inappropriate ventricular therapies, quality of life, and mortality among primary and secondary prevention implantable cardioverter defibrillator patients: results from the Pacing FastVT REduces Shock ThErapiEs (PainFREE Rx II) trial. Sweeney MO, *et al.*, *Circulation.* 2005; 111(22): 2898-2905.
- ⁶ Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. Kadish A, *et al.*, *N Engl J Med.* 2004; 350(21): 2151-2158.
- ⁷ Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. Lambiase PD, *et al.*, *Eur Heart J.* 2014; 35(25): 1657-1665.
- ⁸ Implantable defibrillators with enhanced detection algorithms: detection performance and safety results from the PainFree SST Study. Wollmann CG, *et al.*, *Pacing Clin Electrophysiol.* 2014; 37(9): 1198-1209.
- ⁹ Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. Larry M. Baddour. *et al.*, *Circulation.* 2010; 121(3): 458-477.